

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

05.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日 2002年 6月 7日
Date of Application:

出願番号 特願2002-166408
Application Number:
[ST. 10/C] : [JP2002-166408]

REC'D 25 JUL 2003

WIPO PCT

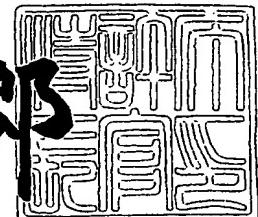
出願人 山之内製薬株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



【書類名】 特許願
【整理番号】 0000003145
【あて先】 特許庁長官 及川 耕造殿
【国際特許分類】 A61K 31/18
C07C143/80

【発明者】

【住所又は居所】 オランダ国ライデルドルフ 2350 A.C エリザベスホフ
19 108 ヤマノウチ・ヨーロッパB. V内
【氏名】 リアン ファン ミーテラン

【発明者】

【住所又は居所】 オランダ国ライデルドルフ 2350 A.C エリザベスホフ
19 108 ヤマノウチ・ヨーロッパB. V内
【氏名】 ニコ J. フィッシャー

【発明者】

【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根3-17-1 山之内製薬株式会社内
【氏名】 梶井 寛

【発明者】

【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根3-17-1 山之内製薬株式会社内
【氏名】 滝口 啓行

【特許出願人】

【識別番号】 000006677
【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089200
【弁理士】
【氏名又は名称】 長井 省三
【電話番号】 03-5916-5530

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-5916-5528

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 過活動膀胱治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する過活動膀胱治療剤。

【請求項2】 塩酸タムスロシンを含有する請求項1記載の過活動膀胱治療剤。

【請求項3】 更にムスカリン受容体拮抗剤を含有する請求項1又は2記載の過活動膀胱治療剤。

【請求項4】 3-キヌクリジニル-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート又はその塩を有効成分として含有する請求項3記載の過活動膀胱治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、医薬、とりわけ過活動膀胱治療剤に係るものである。

【0002】

【従来の技術】

下部尿路機能障害は、蓄尿障害（頻尿、尿失禁）と排尿障害（排尿困難、尿閉）に大別される。尿失禁は蓄尿障害の症状の代表であり、客観的に証明できる不随意の尿漏出でこのために日常生活を送るうえでも衛生的にも支障をきたすものであると定義される。頻尿とは、正常な排尿回数を超えている状態であり、およそ夜間2回以上、24時間で9回以上とされる。尿失禁は、咳・くしゃみ等腹圧がかかったときに起こる腹圧性尿失禁、突然に尿意がありトイレにたどり着くまでに尿が漏れる切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁が混在する混合型尿失禁等に分類される（CURRENT THERAPY, 19(12), 8-11, 2001）。

【0003】

過活動膀胱とは、切迫性尿失禁の有無にかかわらず、頻尿、尿意切迫感を引き起こすような医学的状態であり、こうした症状の原因となりうるような局所の病

的状態や代謝因子がないものと定義される（Urology, 55(suppl.5A), p1-2, 2000）。具体的には、①頻尿、尿意切迫感だけのもの、②頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を呈するもの、③混合性尿失禁を呈するものの3群が過活動膀胱に含まれる。

過活動膀胱の治療薬としては、膀胱排尿筋収縮を減弱する薬剤としてムスカリン受容体拮抗剤が用いられている。ムスカリン受容体は膀胱排尿筋に豊富に存在し、その刺激により排尿筋収縮を起こす。

また、ムスカリン受容体拮抗剤以外にも、Kチャネル活性化剤、 β_3 受容体アゴニスト、中枢性排尿反射を抑制する薬剤、プロスタグランジン合成阻害剤等新しい作用機序についても研究がなされている（医薬ジャーナル, 38(S-1), 283-288, 2002）。

【0004】

α_1 受容体は膀胱底部、尿道、前立腺、前立腺皮膜に豊富に存在し、その刺激により平滑筋の収縮が起り尿道抵抗が増大する。従って、 α_1 受容体遮断薬は尿道抵抗を減弱する薬剤として排尿障害に有効であり、 α_1 受容体作動薬は尿道抵抗を増強する薬剤として蓄尿障害に有効であると考えられている。例えば、WO96/38143には、 α_1A 受容体が尿管並びに膀胱頸部の収縮を媒介すること根拠として、 α_1A 受容体選択性的作動薬が尿失禁の治療に有用である旨が記載されている。また、WO99/57131には、膀胱に α_1D 受容体が局在すること根拠として、 α_1D 受容体遮断薬が膀胱及び下部尿路の疾患における刺激症状の治療に有効である旨が記載されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

過活動膀胱の新規な治療薬の開発が待望されている。

【課題を解決する為の手段】

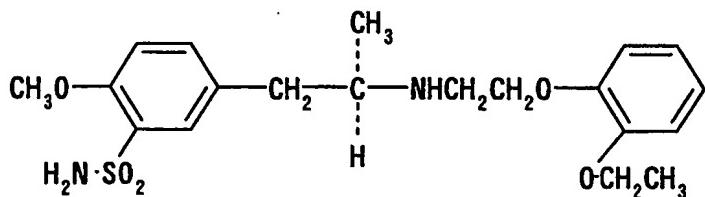
このような状況下、本発明者はタムスロシンまたはその塩が過活動膀胱の治療に有効であることを見い出した。

即ち、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する過活動膀胱治療剤に関する。

タムスロシンの化学名は (R) (-)-5-[2-[2-[(o-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミドであり、以下の構造式で表される。その製薬学的に許容される塩と共に、特開昭56-110665号において最初に開示された。

【0006】

【化1】



タムスロシン又はその塩はアドレナリン α 1A受容体遮断作用を有することが知られており、とりわけその塩酸塩（塩酸タムスロシン）は尿道及び前立腺部の α 1受容体遮断作用を有し、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させて前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する薬剤として汎用されている。最近では、神経因性膀胱に伴う排出障害や、下部尿路症（下部尿路の機能的閉塞に伴う排尿障害であって、下部尿路に明らかな器質的障害或いは神經学的異常を伴わない排尿障害）に対する有効性も確認された（WO00/00187、WO01/10436）。

しかし、蓄尿障害（頻尿、尿失禁）に対する有効性を確認した報告はなかったところ、本発明者は塩酸タムスロシンが過活動膀胱の治療に有効であることを臨床において初めて確認したものである。

また、本発明は、タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩と、ムスカリ受容体拮抗剤又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する過活動膀胱治療剤に関する。 α 1受容体遮断薬であるタムスロシンとムスカリ受容体拮抗剤は、異なる作用機序により相乗的治療効果が期待される。

【0007】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を更に詳細に説明する。

過活動膀胱治療剤とは、過活動膀胱を治療する薬剤、或いは、過活動膀胱の症状を改善する薬剤である。

【0008】

タムスロシン及びその製薬学的に許容される塩は特開昭56-110665号及び特開昭62-114952号に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手可能である。

タムスロシンは広範囲の無機及び有機の酸あるいは塩基との製薬学的に許容しうる酸及び塩基付加塩を形成しうる。このような塩も、本発明の一部をなす。例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、コハク酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩等が挙げられる。本発明において最も好ましくは、塩酸塩である。

【0009】

本発明の薬剤は、経口または非経口投与に適した有機又は無機の担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口固形製剤、経口液状製剤または注射剤として調製することができる。好ましいのは患者が自ら容易に服用でき且つ保存、持ち運びに便利な経口固形製剤であり、具体的には錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤等である。

【0010】

このような固形製剤においては、活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、D-ソルビトール、微結晶セルロース、デンプン、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、スターチ、タルクのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤、ツイーン80、トリアセチンのような可塑剤、酸化チタン、三二酸化鉄のような着色剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶

性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0011】

本発明において好ましいのは持続放出型の徐放化製剤である。徐放化製剤は公知方法によって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤とすることができる。徐放化製剤はたとえば油脂類、ポリグリセリンの脂肪酸エステル、ヒドロキシプロピルセルロースなどを常法にしたがって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤をコーティングすることによって得られる。

【0012】

例えば、特開昭62-9号に開示された徐放化製剤が好ましい。即ち、個々の単位製剤が、活性化合物と単位中に重量比率で50%以上の単位形成物質の混合物に溶出抑制剤を加え造粒して得られる粒状物を、カプセルに充填してカプセル剤とするか或いは通常の方法で錠剤としたものである。単位形成物質としては結晶セルロースが好適である。溶出抑制剤としては、水不溶性高分子物質、例えばアクリル酸系重合体、共重合体又はセルロース誘導体が用いられ、これらは水性懸濁液、水性乳化剤、水含有有機溶媒溶液の形で用いるのが好適である。例えば、市販品としてオイドラギットL30D-55（メタアクリル酸コポリマーLD）、オイドラギットE30D（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー-エマルジョン）、アクアコートECD-30（エチルセルロース水性懸濁液）等があり、これらは溶出抑制剤としてそのまま或いは必要に応じて水で希釈して使用できる。

【0013】

本発明において最も好ましいのは、消化管上部のみならず消化管下部でも良好な薬物の放出を果たすことにより、経口摂取後12~24時間程度の長時間、一定の薬物の放出を持続できる経口持続吸収型徐放製剤である。

例えば、WO94/06414に開示された経口持続吸収型徐放製剤は、消化管上部に滞留中に、製剤内部まで水分を吸収し、ほぼ完全にゲル化した状態で消化管下部へ移行させることにより、水分の少ない結腸においても薬物を放出できる。具体的には、(1)薬物と、(2)製剤全体に対し5乃至80重量%以上の、1gを溶解する水の量が5ml以下の溶解性を示す製剤内部に水を浸入させる

ための添加剤、及び（3）1錠あたり70mg以上で、製剤全体に対し10乃至95重量%の、平均分子量が200万以上または1%水溶液25℃の粘度が1000cps以上のハイドロゲルを形成する高分子物質とを配合してなるゲル化率70%以上100%未満のハイドロゲル徐放性錠剤である。製剤内部に水を浸入させるための添加剤としては、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、D-ソルビトール、キシリトール、白糖、無水マルトース、D-フルクトース、デキストラン、ブドウ糖、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、クエン酸、酒石酸、グリシン、β-アラニン、塩酸リジン、メグルミン等が用いられ、ハイドロゲルを形成する高分子物質としては、ポリエチレンオキサイド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等が用いられる。更に、ハイドロゲルを形成する高分子物質としてポリエチレンオキサイドを用いる場合には、WO01/10466に開示されたように、黄色三二酸化鉄及び／又は赤色三二酸化鉄を配合することにより、光照射下に保存してもタムスロシンの放出特性の変化を防止することができる。

【0014】

タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。後述の試験例の結果を考慮すれば、塩酸タムスロシンでは、通常経口投与の場合成人1人当たり有効成分約0.1乃至2.0mg／日、最も好ましくは0.25乃至1.5mg／日であり、これを1日1回食後に経口投与される。

【0015】

本発明の薬剤は単独での投与において充分有効であるが、作用機序の異なるムスカリnerg拮抗剤と同時にまたは時間をおいて併用することができる。ムスカリnerg受容体拮抗剤としては、オキシブチニン、トルテロジン、ダリフェナシン、ヌベンゼピン、ザミフェナシン、チオトロピウム、アルバメリソ、トロスピウム、フェンテロジン、テミベリン、3-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート（ソリフェナシン）、4

(2-メチル-1H-イミダゾリル-1-イル)-2, 2-ジフェニルプチルアミド、N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2(R)-[3, 3-ジフルオロー-1(R)-シクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド又はこれらの塩が挙げられる。好ましいのは、M₃受容体選択的な拮抗剤であり、とりわけ好ましいのは、3-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロインキノリン-2-カルボキシレート(ソリフェナシン)又はその塩である。

【0016】

【実施例】

以下に実施例及び試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

実施例 1

塩酸タムスロシン 5 g と結晶セルロース 470 g を充分混合し、これにオイドラギット L 30D-55 83.3 g (固形成分として 25 g) に水を加えて 500 g としたものを加え、高速攪拌造粒機で造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は 0.1 ~ 1.5 mm であり、大部分は 0.2 ~ 1.0 mm であった。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た (1 カプセル中塩酸タムスロシン 0.2 mg 含有)。

実施例 2 ~ 6

実施例 1 と同様にして表 1 の処方により製造した粒子をカプセル剤にした。

【表 1】

実施例番号	塩酸タムスロシン(g)	結晶セルロース(g)	オイドラギット L 30D-55 (g) (固形分)
2	5	445	166.6 (50)
3	5	395	333.3 (100)
4	5	482.5	41.7 (12.5)
5	2.5	472.5	83.3 (25)
6	1.25	473.75	83.3 (25)

【0017】

実施例 7

塩酸タムスロシン 5 g、結晶セルロース 420 g 及びステアリン酸マグネシウム 50 g を充分混合し、これにオイドラギット L 30D-55 83.3 g (固体分として 25 g) に水を加えて 500 g としたものを加えて、練合後遠心流動造粒機により造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は 0.1 ~ 1.5 mm であり、大部分は 0.2 ~ 1.0 mm であった。

得られた粒子にタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た。(1カプセル中塩酸タムスロシン 0.2 mg 含有)。

実施例 8 ~ 10

実施例 7 と同様にして表 2 の処方により製造した粒子をカプセル剤に製造した。

【表 2】

実施例番号	塩酸タムスロシン(g)	結晶セルロース(g)	ステアリン酸マグネシウム(g)	オイドラギット L 30D-55(g) (固体分)
8	5	460	10	83.3 (25)
9	5	445	25	83.3 (25)
10	2.5	462.5	10	83.3 (25)

【0018】

実施例 11

硬化ヒマシ油 80 g を溶融し、これに塩酸タムスロシン 10 g と低置換度ヒドロキシピロピルセルロース 30 g とを分散させ、これをスプレーコンジーリングにより粉粒化する。得られた粉粒物 60 g と結晶セルロース 440 g とを充分混合し、これに水 500 g を加え、遠心流動造粒機で造粒した。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合してカプセルに充填してカプセル剤を得た。

【0019】

実施例 12

塩酸タムスロシン	0.2 (mg)
D-ソルビトール	17.8
ポリエチレンオキサイド(POLYOX WSR N-60K)	180

滑沢剤

2

塩酸タムスロシン、D-ソルビトール及びポリエチレンオキサイド(POLYOX WS R N-60K)をエタノールを用いて湿式造粒し、乾燥した。乾燥品に滑沢剤を加え、混合し、打錠し、直径8mm、一錠重量200mgの経口持続吸収型徐放製剤を得た。

実施例13

実施例12と同様にして以下の処方の経口持続吸収型徐放製剤を製造した。

【表3】

	0.25mg錠	0.5mg錠	1.0mg錠
塩酸タムスロシン	0.25mg	0.5mg	1.0mg
ポリエチレングリコール8000	40	40	40
ポリエチレンオキサイド (POLYOX WSR 303)	200	200	200
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2

【0020】

試験例1

過活動膀胱患者を対象にして、以下の条件で臨床試験を行った。

対象：18～70才の女性患者であって、過活動膀胱の症状（頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を含む）が3月以上続いている患者を対象とする。

治験薬剤と投与方法：実施例13の経口持続吸収型徐放製剤（0.25mg錠、0.5mg錠又は1mg錠）を1日1回1錠を朝に経口投与した。塩酸タムスロシン1.5mgの用量を投与する患者には、0.5mg錠と1mg錠の2錠を投与した。患者は投与開始前と投与開始後2週、4週、6週後に医師の診察を受けた。

投与期間：6週間

観察項目：以下の評価項目について評価・測定した。

【0021】

(1) 患者日誌

患者は排尿日誌に排尿、尿意切迫感及び切迫性尿失禁の回数を記録し、各診察に先立つ3日間の起床時と就寝時を記録する。各診察に先立つ2日間の各排尿量を測定し記録した。

(2) シストメトリー

一部の患者では、投与前後にシストメトリーを用い、膀胱内圧を測定した。

【0022】

(3) キング健康調査票

各診察の際に、以下の事項について患者に問診を行った。

①「現在の健康状態は如何ですか？」

[大変良い、良好、まあまあ、悪い、非常に悪い]

②「排尿の問題はあなたの生活にどの位影響しますか？」

[全く影響しない、少し影響する、まあまあ影響する、多大に影響する]

③以下の症状は各々どの程度ですか？ [僅かに、程々に、多大に]

1)頻尿：頻繁にトイレに行く

2)夜間頻尿：夜中にトイレに起きる

3)尿意切迫感：排尿の欲求をコントロールできない

4)切迫性尿失禁：強い尿意に伴う漏れ

5)腹圧性尿失禁：咳、くしゃみ、走行等の活動による漏れ

6)夜間の遺尿：夜間のベッドのしめり

7)性交時失禁：性交時の漏れ

8)尿路感染

9)膀胱痛

10)排尿困難

11)他の特記事項

【0023】

④仕事・家事の制限

「掃除、買い物等の家事に排尿の問題がどの程度影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「仕事や自宅外の日常的な活動に排尿の問題が影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

⑤身体的／社会的制限

「散歩、走行、スポーツ、体操等の活動に排尿の問題が影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「旅行に排尿の問題が影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「社交生活に排尿の問題が影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「友人とのつきあいに排尿の問題が影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

【0024】

⑥個人的な人間関係

「パートナーとの関係に排尿の問題が影響しますか？」

[該当しない、全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「性生活に排尿の問題が影響しますか？」

[該当しない、全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「家庭生活に排尿の問題が影響しますか？」

[該当しない、全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

⑦心の問題

「排尿の問題で憂鬱になりますか？」

[全くならない、僅かになる、ややなる、かなりなる]

「排尿の問題で怒りっぽくなったり神経質になったりしますか？」

[全くならない、僅かになる、ややなる、かなりなる]

「排尿の問題で自己嫌悪になりますか？」

[全くならない、僅かになる、ややなる、かなりなる]

⑧睡眠・活力

「排尿の問題は睡眠に影響しますか？」

[全く影響しない、時々影響する、しばしば影響する、常に影響する]

「疲労を感じますか？」

[全く感じない、時々感ずる、しばしば感ずる、常に感ずる]

⑨「以下のいずれかが該当しますか？該当する場合にはどの程度ですか？」

尿パッドを装着する [該当しない、時々、しばしば、いつも]

飲み物の摂取量に注意する [該当しない、時々、しばしば、いつも]

濡れた下着を取り替える [該当しない、時々、しばしば、いつも]

臭いがしたらどうしようかと心配する [該当しない、時々、しばしば、いつも]
】

排尿の問題で気まずい思いをする [該当しない、時々、しばしば、いつも]

【0025】

(4) 各診察時に採血と採尿を行い以下の項目の分析を行った。

①血液学

ヘモグロビン、ヘマトクリット

②生化学

カリウム、ナトリウム、尿素、クレアチニン、カルシウム、アルブミン、総蛋白、アルカリファスファターゼ、 γ -GT、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ラクテートデヒドロゲナーゼ、ビリルビン、クレアチニンキナーゼ、総コレステロール、グルコース

③ホルモン

血漿中プロラクチン

④尿分析

蛋白、血液、pH、グルコース、白血球、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン、窒素

⑤尿の培養（投与前と投与終了時）

⑥妊娠テスト（投与前とフォローアップ期間中）

⑦薬物動態学的調査

血中タムスロシン濃度

【0026】

【発明の効果】

本発明によれば、臨床において有効な優れた過活動膀胱治療剤を提供できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 排尿障害の新たな分類である過活動膀胱の治療薬の提供

【解決手段】 タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として
含有する過活動膀胱治療剤

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-166408
受付番号	50200826390
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 6月10日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 6月 7日

次頁無

特願2002-166408

出願人履歴情報

識別番号 [000006677]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1990年 8月10日
新規登録
東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
山之内製薬株式会社